

**19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

Offenlegungsschrift
DE 197 42 263 A 1

Int. Cl.⁶:
C 07 D 403/06

C 07 D 403/12
C 07 D 403/14
A 61 K 31/195
A 61 K 31/405
// C07D 209/14,
209/18,295/04

DE 197 42 263 A 1

21 Aktenzeichen: 197 42 263.2
22 Anmeldetag: 25. 9. 97
43 Offenlegungstag: 1. 4. 99

Ⓟ Anmelder:
ASTA MEDICA AG, 01277 Dresden, DE

⑦ Erfinder:

Reichert, Dietmar, Dr., 63863 Eschau, DE; Kutscher, Bernhard, Prof., 63477 Maintal, DE; Szeleenyi, Istvan, Prof. Dr., 90571 Schwaig, DE; Poppe, Hildegard, Dr., 01109 Dresden, DE; Quinkert, Gerhard, Prof. Dr., 61479 Glashütten, DE; Brune, Kay, Prof. Dr., 91080 Marloffstein, DE; Bang, Holger, Dr., 91056 Erlangen, DE; Deppe, Holger, 60388 Frankfurt, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE	196 16 509 A1
DE	195 42 189 A1
EP	07 69 498 A1

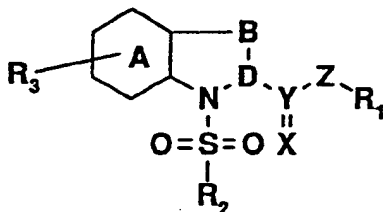
QUINKERT, Gerhard, et.al.: 108. Variation and Selection. In: Helvetica Chimica Acta, Vol.79, 1996, S.1260-1278;

Chemical Abstracts:
Vol.126, 1997, Ref. 117836p;
Vol.120, 1994, Ref. 106753j;
Vol.109, 1988, Ref. 92779f;
Vol. 68, 1968, Ref. 21773y;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

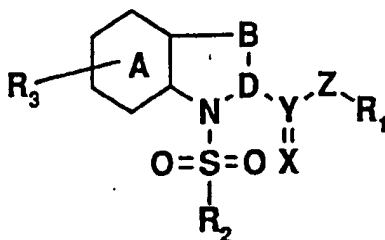
54) Neue spezifische Immunophilin-Liganden als Antiasthmatica, Antiallergika, Antirheumatika, Immunsuppressiva, Antipsoriatika, Neuroprotektiva

(57) Die neuen spezifischen Immunophilin-Liganden der allgemeinen Formel I besitzen antiasthmatische, antiallergische, antirheumatische, antientzündliche, immunsuppressive, antipsoriatische und neuroprotektive Wirkung und eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln.



1

DE 197 42 263 A 1



Die Reste R_1 , R_2 , R_3 , X , Y , Z , A , B , und D haben folgende Bedeutung:

R_1 = Wasserstoff, (C_1-C_{12}) -Alkyl oder (C_2-C_6) -Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyridin, Isochinolin, Chinolin, Pyrimidin, Oxazol, Oxadiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrol, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann, wobei dieser Phenylring selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1-C_6) -Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoyl-gruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxy-gruppen, Benzyloxygruppen Amino-gruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, substituiert sein kann.

R_1 kann außerdem der Aminrest von folgenden Aminosäuremethylestern sein: Histidin, Leucin, Valin, Serin(Bzl), Threonin, Pipecolinsäure, 4-Piperidincarbonsäure, 3-Piperidincarbonsäure, ϵ -NH₂-Lysin, ϵ -Z-NH-Lysin, ϵ -(2Cl-Z)-NH-Lysin, 2-Pyridylalanin, Phenylalanin, Tryptophan, Glutaminsäure, Arginin(Tos), Asparagin, Citrullin, Homocitrullin, Ornithin, Thiazolcarbonsäure, Prolin, 2-Indolin-carbonsäure, Octahydrindolincarbonsäure, Tetrahydroisochinolincarbonsäure, 5-Aminovaleriansäure, 8-Aminooctansäure.

R_2 = Wasserstoff, (C_1-C_{12}) -Alkyl oder (C_2-C_6) -Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyridin, Isochinolin, Chinolin, Pyrimidin, Oxazol, Oxadiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrol, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann. Dieser Phenylring kann selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1-C_6) -Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoyl-gruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxy-gruppen, Benzyloxygruppen Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, oder durch mono- bi- oder tricyclischen Aryl- oder Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O bzw. durch Carboxy- (C_1-C_{12}) -alkyl, Carboxycyclopentan, Carboxycyclohexan, Benzoyl, das durch Halogen, Methoxygruppen, Aminogruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1-C_6) -Alkanolen veresterten Carboxylgruppen ein oder mehrfach substituiert sein kann, substituiert sein kann.

R_2 = Amino- (C_1-C_{12}) -Alkyl oder Amino- (C_2-C_6) -Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyridin, Isochinolin, Chinolin, Pyrimidin, Oxazol, Oxadiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrol, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann. Dieser Phenylring kann selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1-C_6) -Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoyl-gruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen, Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, oder durch mono- bi- oder tricyclischen Amino-Aryl- oder Amino-Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O bzw. durch Carboxy- (C_1-C_{12}) -alkyl, Carboxycyclopentan, Carboxycyclohexan, Benzoyl, das durch Halogen, Methoxygruppen, Aminogruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1-C_6) -Alkanolen veresterten Carboxylgruppen ein oder mehrfach substituiert sein kann, substituiert sein kann.

R_3 = H, F, OR₄, Br, NHR₄.

R_4 = Wasserstoff, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder Carboxy- (C_1-C_6) -Alkyl, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann und durch ein mono- bi- oder tricyclisches Carbonyl-Aryl oder Carbonyl-Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wobei Aryl bzw. Heteroaryl selbst ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1-C_6) -Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen, Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, substituiert sein kann.

A = ohne Ring, aromatisch, nicht aromatisch, aromatisch heterocyclisch mit 1-2 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, nicht aromatisch heterocyclisch mit 1-2 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O.

$B = CH_2$

$D = CH$

$B-D = CH=C$

X = O, S, H₂

Y = S, C, Einfachbindung

Z = S, O, NR₅

R₅ = Wasserstoff; (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann. Dieser Phenylring kann selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen Amino-gruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl Acetyl substituiert sind, substituiert sein. 5 10

Weiterhin betrifft die Erfindung die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen gemäß Formel I, die Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Formel I und ihre pharmazeutische Verwendung.

Cyclosporin A (CsA) oder FK 506 sind immunsuppressive, von Pilzen stammende Naturstoffe, die den Ca²⁺-abhängigen Signalübertragungsweg in einigen Zelltypen inhibieren. In T-Zellen inhibieren beide Agentien die Transkription einer Reihe von Genen, einschließlich des Gens für IL-2, das durch Stimulierung der T-Zell-Rezeptoren (TCR) aktiviert wird. FK 506 und CsA binden beide mit hoher Affinität an lösliche Rezeptorproteine (G. Fischer et al., Nature 337, 476-478, 1989; M. W. Harding et al., Nature 341, 755-760, 1989). Der FK 506-Rezeptor wurde FKBP, der CsA-Rezeptor Cyclophilin (Cyp) genannt. Beide Proteine katalysieren die Isomerisierung von cis- und trans-Amidbindungsrotameren von Peptiden und werden auch häufig als Immunophiline bezeichnet. 15

Das Übermolekül aus CsA-Cyp bzw. FK 506-FKBP bindet Calcineurin (CN) und inhibiert dessen Phosphataseaktivität. Als zelluläres Zielmolekül von CN wurde die cytosolische, phosphorylierte Komponente des Transkriptionsfaktors NF-AT erkannt, das bei fehlender CN-Aktivität für die Wirkung im Zellkern nicht dephosphoryliert und somit der aktive Transkriptionskomplex am IL-2-Promoter nicht angeschaltet werden kann. (M. K. Rosen, S. L. Schreiber, Angew. Chem. 104 (1992), 413-430; G. Fischer, Angew. Chem. 106 (1994), 1479-1501. 20

Den allergischen, asthmatischen Erkrankungen liegt eine entzündliche Reaktion zugrunde, die von T-Zellen und ihren Mediatoren gesteuert wird. Corticosteroide stellen immer noch das Mittel der Wahl in der Behandlung vieler allergischer Erkrankungen dar. Auch CsA und FK 506 erwies sich sowohl im Tierexperiment als auch in klinischen Studien beim bronchialen Asthma und zugrunde liegenden Entzündungen als günstiges Therapeutikum. Im Tierexperiment konnte die Blockade von verschiedenen Cytokinen wie IL-2, IL-4 und IL-5, die allergisch induzierte Entzündungen hervorrufen, gezeigt werden. 25 30

Trotz der Vielzahl von Ansätzen zur Identifikation neuer aktiver Immunophilin-Inhibitoren konnten bisher keine wirksameren Strukturen als CsA, FK 506, Rapamycin bzw. Derivate von diesen Naturstoffen hergestellt bzw. isoliert werden. Das hohe inhibitorische Potential von CsA, FK 506, Rapamycin wird jedoch ganz erheblich durch die mannigfaltigen Nebenwirkungen, insbesondere der Nieren und Neurotoxizität, reduziert. (N. H. Sigal et al., J. Exp. Med. 173, 619-628, 1991). Hintergrund dieser Tatsache ist die Unspezifität der Wechselwirkung zwischen Immunophilin-Liganden und den zellspezifischen Bindungsproteinen. Dadurch ist die bekannte medizinisch-therapeutische Wirkung dieser Immunsuppressiva erheblich eingeschränkt. Ferner erweist sich die fehlende Selektivität der Verbindungen gerade in der Langzeittherapie als problematisch. 35

Ein weitere Verbindung mit immunsuppressiven Eigenschaften wurde beim Screenen von kombinatorischen Substanzmischungen aufgefunden (G. Quinkert, H. Bang und D. Reichert, Helv. Chim. Acta 1996, 79, 1260). Bei der dort publizierten Struktur handelt es sich um ein Indolin-2-carbonsäureamid, das bei 10 µmol eine IL-2-Proliferations-Hemmung von 77%, bei 1 µmol eine IL-2-Proliferationshemmung von 12% aufwies. Neue Messungen ergaben bei einer Konzentration von 10 µmol eine IL-2-abhängige Proliferationshemmung von 29%. 40

Die in dieser Erfindung beschriebenen Verbindungen heben sich am C-Terminus, in ihrer optischen Reinheit der Indolincarbonsäure von der in der Publikation erwähnten Struktur deutlich ab und zeigen außerdem eine deutlich bessere antiasthmatische, antiallergische, antirheumatische, antientzündliche, antipsoriasische und immunsuppressive Wirksamkeit. 45

Eine Substanzklasse, die ebenfalls Indolincarbonsäure als zentralen Baustein enthält und immunsuppressive, sowie antiasthmatische Eigenschaften aufzeigt, wurde im Patent DE 196 16 509.1 beschrieben. Diese dort beschriebenen Substanzen unterscheiden sich in signifikanter Weise am N-Terminus zu den in dieser Erfindung beschriebenen Substanzen. 50

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften zu finden und durch gezielte Synthese bereitzustellen.

Eine Substanzklasse, die Immunophiline überraschenderweise spezifisch bindet, die IL-2-abhängige Proliferation, sowie die Freisetzung von TNF-α und GM-CSF inhibiert und überraschenderweise einen Ca²⁺-abhängigen Signalübertragungsweg blockiert, wird durch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I dargestellt. Diese Klasse von Verbindungen und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze weist eine hohe Affinität zu Immunophilinen wie CypA, CypB, CypC und FKBP12 auf. Außerdem inhibieren Substanzen der Formel I verschiedene Cytokinsynthesen, sowie einen Ca²⁺-abhängigen Signalübertragungsweg. 55

Diejenigen Verbindungen der Formel I, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und deshalb in der Regel als Racemate anfallen, können in an sich bekannter Weise beispielsweise mit einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomeren getrennt werden. Es besteht aber auch die Möglichkeit, von vornherein optisch aktive Ausgangssubstanzen einzusetzen, wobei dann als Endprodukt entsprechende optisch aktive bzw. diastereoisomere Verbindungen erhalten werden. 60

Die Erfindung umfaßt also Verbindungen der Formel I, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, die R-Form, die S-Form und R, S-Mischungen, sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereoisomeren Formen. 65

In Abhängigkeit der Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffe können die Verbindungen der Formel I als freie Verbindungen oder in Form ihrer Salze erhalten werden. Die erhaltenen Salze können in an sich bekannter Weise beispiels-

weise mit Säuren, Alkali oder Ionenaustauschern in die freien Basen bzw. Säuren überführt werden.

Die so freigesetzten Verbindungen der Formel I lassen sich mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. Basen in die entsprechenden physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführen.

- Sowohl die freien Basen als auch ihre Salze sind biologisch aktiv. Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder als Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure bzw. Base verabreicht werden. Die Applikation kann peroral, parenteral, intravenös, transdermal oder inhalativ erfolgen.

Weiter betrifft die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an wenigstens einer Verbindung der Formel I oder deren Salze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren bzw. Basen und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbare Träger- und Hilfsstoffe.

- Als Applikationsformen eignen sich beispielsweise Tabletten oder Dragees, Kapseln, Lösungen bzw. Ampullen, Suppositorien, Pflaster oder in Inhalatoren einsetzbare Pulverzubereitungen.

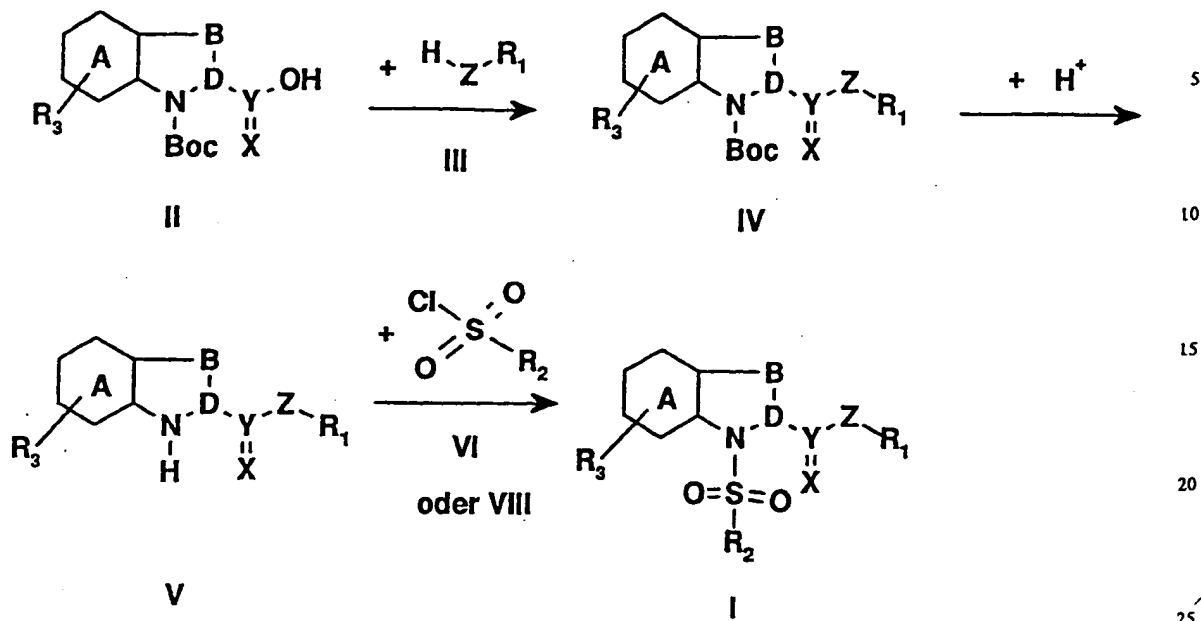
Die Dosierung der vorgenannten pharmazeutischen Zubereitungen hängt vom Zustand des Patienten und von der Applikationsform ab. Die tägliche Wirkstoffdosis beträgt zwischen 0,01–100 mg pro kg Körpergewicht und Tag.

Als Beispiel für Verbindungen der Formel I seien genannt:

- 15 Beispiel 1
(2S)-1-(((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
Beispiel 2
(2R)-1-(((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
Beispiel 3
20 (2S)-1-(((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
Beispiel 4
(2R)-1-(((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
Beispiel 5
(2R,S)-1-(((2R,S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
25 Beispiel 6
(2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
Beispiel 7
(2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
Beispiel 8
30 (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-pipecolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
Beispiel 9
(2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
Beispiel 10
(2S)-1-[(8-ChinolinyI-sulfonyl)]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-carbamid
35 Beispiel 11
1-[(2S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-Leucin
Beispiel 12
(S)-N_α-{(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl}-carbonyl-N_ε-(benzyloxycarbonyl)-lysinmethylester
Beispiel 13
40 (E)-1-[(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)-carbonyl]-4-(aminophenyl)acrylsäuremethylester
Beispiel 14
(2S)-1-[(2S)-1-(1-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
Beispiel 15
(2S)-1-[(2S)-1-(2-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
45 Beispiel 16
(2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N³-(N-propylimidazol)-indolin-2-carbamid
Beispiel 17
(2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N²-(N-ethylmorpholin)-indolin-2-carbamid
Beispiel 18
50 (2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N²-(ethyl-2-pyridin)-indolin-2-carbamid
Beispiel 19
(2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-(-4-pyridin)-indolin-2-carbamid
Beispiel 20
(2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester
55 Beispiel 21
(2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäure
Beispiel 22
(2RS)-1-[(2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl]carbonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester
Beispiel 23
60 (2RS)-1-[(2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl]carbonyl]indolin-2-carbonsäure.

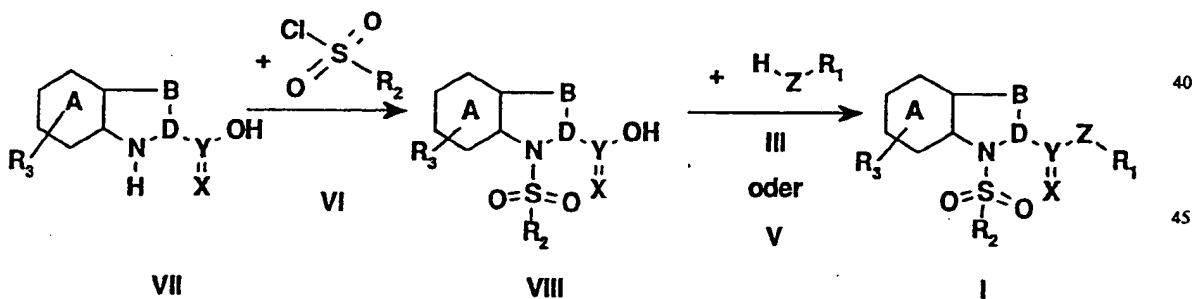
Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen der Formel I nach den folgenden Verfahren hergestellt werden.

1. Verfahren



Im ersten Verfahren werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, in der R_1 , R_2 , R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben, hergestellt, indem man ein Carbonsäurederivat der Formel II, worin R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben, mit einem Amin, Alkanol, Halogenverbindung oder Tosylat III zu einem Amid, Ester oder Ether IV, worin R_1 , R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben, umsetzt, dieses Derivat IV nach der Entschüttung mit Säure zu einem Zwischenprodukt V, worin R_1 , R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben, umsetzt, und in einer weiterführenden Reaktion mit einer Verbindung VI, worin R_2 die genannte Bedeutung hat, oder mit einer Verbindung VIII (s. 2. Verfahren), worin R_2 , R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung hat, zu der Zielverbindung I umsetzt.

2. Verfahren



Im zweiten Verfahren werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, in der R_1 , R_2 , R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben, hergestellt, indem man ein Carbonsäurederivat der Formel VII, worin R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben, mit einem Sulfonsäurechlorid VI, worin R_2 die genannte Bedeutung haben, umsetzt, und in einer weiterführenden Reaktion mit einer Verbindung III, worin R_1 die genannte Bedeutung hat, oder mit einer Verbindung V, worin R_1 , R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung hat, zu der Zielverbindung I umsetzt.

Zur Herstellung der physiologisch verträglichen Salze werden die Verbindungen der Formel I mit anorganischen oder organischen Säuren, wie z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure oder Embonsäure, oder mit anorganisch oder anorganischen Basen in bekannter Weise umgesetzt.

Pharmazeutische Zubereitungen enthalten mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren Salze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren oder Basen und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbare Träger- und Hilfsstoffe.

Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder als Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure oder Base peroral, parenteral, intravenös, transdermal oder inhalativ appliziert werden.

Als Applikationsformen sind beispielsweise Tabletten oder Dragees, Kapseln, Lösungen bzw. Ampullen, Suppositorien, Pflaster oder in Inhalatoren einsetzbare Pulverzubereitungen geeignet.

Die Dosierung dieser vorgenannten pharmazeutischen Zubereitungen hängt ab vom Zustand des Patienten und von der Applikationsform. Die tägliche Wirkstoffdosis beträgt zwischen 0.01–100 mg pro kg Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel (I) zeichnen sich durch Immunophilin-Bindung aus und hem-

men deren Isomeraseaktivität. Diese Prolyl-Isomerase-Aktivität wird nach einem weltweit üblichen Enzym-Test geprüft: G. Fischer, H. Bang, A. Schellenberger, Biochim. Biophys. Acta, 791, 87-97, 1984; D. H. Rich et al., J. Med. Chem. 38, 4164-4170, 1995).

- Ohne daß in jedem Fall die Peptidyl-cis-trans-Isomerase-Aktivität der Immunophiline beeinflußt wird, inhibieren solche Verbindungen überraschenderweise spezifisch die TNF- α , GM-CSF, IL-2, IL-4- bzw. IL-5-Proliferation aus Mastzellen, Makrophagen und aktivierten T-Zellen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich wie Cyclosporin A (Sandimmun, CsA), FK 506 bzw. Rapamycin (Tacrolimus) als Immunsuppressiva (R. Y. Calne et al., Br. Med. J. 282, 934-936, 1981), zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen (R. H. Wiener et al., Hepatology 7, 1025, Abst. 9, 1987; L. Fry, J. Autoimmun. 5, 231-240, 1992, G. J. Feutren J. Autoimmun. 5, 183-195, 1992, EP 610,743), allergischer Entzündungen (P. Zabel et al., Lancet 343, 1984), Antiasthmatica (C. Bachert, Atemw.-Lungenkrkh. 20, 59, 1994), Insulin abhängiger Diabetes Mellitus (C. R. Stiller, Science, 223, 1362-1367, 1984), Sepsis, als Neuroprotektivum bzw. zur Neuroregeneration bei Multipler Sklerose, Alzheimer'schen und Parkinson'schen Krankheit (US 5 614 547, JP 08 333 334, Nature Medicine, 3, 4, 1997), Antirheumatika, Psoriasis (SANDORMA, 4, 1995) und auch in Kombination mit bekannten Immunophilin-Liganden wie CsA, FK 506 oder Rapamycin einsetzen. (M. J. Wyvratt, N. H. Sigal, Perspectives in Drug Discoveiy and Design, Immunosuppression, 2, 1, 1994; WO 92/21313, US 5 330 993).

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert. Die verwendeten Abkürzungen hierzu sind:

- AcOEt Essigester
- Boc tert. Butyloxycarbonyl
- 20 (Boc)₂O tert. Butyloxycarbonyl-Anhydrid
- CN Calcineurin
- CsA Cyclosporin A
- Cyp Cyclophilin
- DMAP N, N-Dimethylaminopyridin
- 25 EA Elementaranalyse
- EE Essigester
- FKBP FK 506-Bindungsprotein
- HPLC Hochdruckflüssigkeitschromatographie
- i. ÖPV im Ölpumpenvakuum
- 30 Lsg. Lösung
- MeOH Methanol
- PPlase Peptidyl-Prolin-cis-trans-Isomerase
- i. RV. im Rotationsverdampfer
- i.V. im Vakuum
- 35 RT Raumtemperatur
- rac racemisch
- ent enantio
- TFA Trifluoressigsäure
- Z Benzoyloxycarbonyl

40

Allgemeine Vorschrift Stufe zur Herstellung von Carbonamiden der allgemeinen Formel IV

- (3,3 mmol) der Boc-geschützten Carbonsäure, 1 eq (3,3 mmol) des entsprechenden Amines und 1.5 eq (4,9 mol) 2-Chlor-1-methylpyridiniumjodid und 2.5 eq (8,1 mmol, 1,13 ml) TEA wurden zusammen in DCM gelöst oder suspendiert, 30 min gerührt und 6 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in AcOEt aufgenommen. Diese Suspension wurde je zweimal mit wäßriger KHSO₄-Lsg., mit wäßriger NaOH-Lsg. und einmal mit wäßriger, ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und durch Chromatographie an Kieselgel mit AcOEt/Hexan- oder mit CH₂Cl₂/MeOH-Gemischen aufgereinigt.

50

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Sulfonamiden der allgemeinen Formel VIII

- 100 mmol der Aminosäure wurde in Wasser suspendiert und mit 300 mmol NaOH und mit 110 mmol Sulfonsäurechlorid versetzt und 4 h lang auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit wäßriger 2N HCl angesäuert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

55

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

- 4.7 mmol Boc-geschützte Carbonamide der allgemeinen Formel IV wurden in DCM/TFA 4 : 1 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lsgm. und überschüssige TFA wurden i.V. entfernt. Der ölige Rückstand wurde mit einem (7 mmol) Sulfonamid der allgemeinen Formel VI, mit 11.7 mmol TEA und 7.7 mmol Mukaiyama Reagenz in 120 ml DCM 24 h lang bei 35°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in AcOEt aufgenommen. Diese Suspension wurde je zweimal mit wäßriger KHSO₄-Lsg., mit wäßriger NaOH-Lsg. und einmal mit wäßriger ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und durch Chromatographie an Kieselgel mit AcOEt/Hexan- oder mit CH₂Cl₂/MeOH-Gemischen aufgereinigt.

65

Nach diesen allgemeinen Vorschriften wurden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt:

Beispiel 1

(2S)-1-[[((2S)-1-(4-Acetyl-amino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Schmp.: 224–227°C (Zers.) (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.35.¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.01 (s, 3H); 3.08 (s, 3H); 3.09–3.83 (m, 8H);

4.70–5.45 (m, 2H); 6.93–7.41 (m, 7H); 7.62–8.16 (m, 5H); 8.45–8.73 (m, 1H), 10.44 (s, 1H).

EA: berechnet: für C₂₉H₃₀N₄O₆S; C 61.91; H 5.37; N 9.96;

gefunden:

C 60.42; H 5.15; N 9.64.

Beispiel 2

(2R)-1-[[((2S)-1-(4-Acetyl-amino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Schmp.: 223–227°C (Zers.) (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.35.¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.0 (s, 3H); 3.09 (s, 3H); 3.10–3.70 (m, 8H);

4.77–5.51 (m, 2H); 6.89–7.39 (m, 7H); 7.60–8.21 (m, 5H); 8.31–8.59 (m, 1H), 10.39 (s, 1H).

MS (ESI⁺): berechnet: für C₂₉H₃₀N₄O₆S, M = 562.65;gefunden: M⁺ = 563.72.

Beispiel 3

(2S)-1-[[((2R)-1-(4-Acetyl-amino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Schmp.: 224–227°C (Zers.) (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.35.¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.02 (s, 3H); 3.00 (s, 3H); 3.15–3.80 (m, 8H);

4.72–5.40 (m, 2H); 6.98–7.44 (m, 7H); 7.66–8.22 (m, 5H); 8.48–8.70 (m, 1H), 10.52 (s, 1H).

MS (ESI⁺): berechnet: für C₂₉H₃₀N₄O₆S, M = 562.65;gefunden: M⁺ = 563.71.

Beispiel 4

(2R)-1-[[((2R)-1-(4-Acetyl-amino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Schmp.: 221–225°C (Zers.) (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.35.¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.08 (s, 3H); 3.00 (s, 3H); 3.11–3.76 (m, 8H); 4.72–5.39 (m, 2H); 6.88–7.47 (m, 7H);

7.62–8.17 (m, 5H); 8.41–8.68 (m, 1H), 10.43 (s, 1H).

MS (ESI⁺): berechnet: für C₂₉H₃₀N₄O₆S, M = 562.65gefunden: M⁺ = 563.7.

Beispiel 5

(2R,S)-1-[[((2R,S)-1-(4-Acetyl-amino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Schmp.: 220–225°C (Zers.) (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.35.¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.05 (s, 3H); 3.10 (s, 3H); 3.06–3.75 (m, 8H); 4.72–5.40 (m, 2H); 6.91–7.41 (m, 7H);

7.68–8.26 (m, 5H); 8.46–8.79 (m, 1H), 10.41 (s, 1H).

EA: berechnet: für C₂₉H₃₀N₄O₆S × 1/4 H₂O; (567.15)

C 61.41; H 5.42; N 9.87;

gefunden: C 61.23 H 5.51 N 9.63.

Beispiel 6

(2S)-1-[[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.16.¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.0 (s, 3H); 3.02–3.8 (m, 8H); 4.72–5.35 (m, 2H); 6.15 (s, NH₂); 6.91–7.41 (m, 7H);

7.68–8.26 (m, 5H); 8.3–8.7 (m, 1H).

Beispiel 7

(2S)-1-[(2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-prolyl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

5 DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.12.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, (D_6) DMSO): 1.7 (m, 2H); 1.9 (m, 2H); 2.05 (s, 3H); 3.0–3.74 (m, 6H); 4.5 (m, 1H); 5.1 (m, 1H); 6.05 (s, NH_2); 7.0–7.65 (m, 7H); 8.2 (m, 1H).

Beispiel 8

10

(2S)-1-[(2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-4-piperidinyl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.14.

15 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, (D_6) DMSO): 1.55 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.03 (s, 3H); 2.3–2.4 (m, 2H); 2.85–3.65 (m, 6H); 4.1 (m, 1H); 5.15 (m, 1H); 6.05 (s, NH_2); 7.0–7.65 (m, 8H); 8.4 (m, 1H).

Beispiel 9

20

(2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-prolyl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.42.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, (D_6) DMSO): 1.7 (m, 2H); 1.9 (m, 2H); 2.05 (s, 3H); 3.0–3.74 (m, 6H); 4.54 (m, 1H); 5.1 (m, 1H); 7.0–7.75 (m, 8H); 8.25 (m, 1H).

25

Beispiel 10

(2S)-1-[(8-Chinolinyl-sulfonyl)]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-carbamid

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.46.

30 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, (D_6) DMSO): 3.08 (s, 3H); 3.09–3.83 (m, 4H); 6.15 (m, 1H); 6.65–8.65 (m, 10H); 9.15 (s, 1H).

Beispiel 11

1-[(2S)-1-(4-Acetyl-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-Leucin

35

MS (ESI⁺): berechnet: für $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$, $M = 471.56$;
gefunden: $M^+ = 471.9$, $M^+ + \text{Na}^+ = 495.3$

Beispiel 12

40

(S)-N- α -[(2S)-1-[4-(Acetyl-amino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl]carbonyl]-N ϵ -(benzyloxycarbonyl)-lysinmethylester

Schmp.: 189–192°C (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95 : 5, $R_f = 0.3$.

45 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO): 1.2–1.45 (m, 4H); 1.6–1.76 (m, 2H); 2.08 (s, 3H); 2.78–3.21 (m, 5H); 3.63 (s, 3H); 4.25 (m, 1H); 4.8–4.92 (m, 1H); 5.02 (s, 2H); 6.93–7.45 (m, 9H); 7.65–7.75 (m, 4H); 8.40 (m, 1H); 10.33 (s, 1H)

EA: berechnet: für $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ (636.83): C 60.36 H 5.70 N 8.8;
gefunden: C 60.27; H 5.93; N 8.92

50

Beispiel 13

(E)-[(2S)-1-[4-(Acetyl-amino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl]-carbonyl]-4-(aminophenyl)acrylsäuremethylester

Schmp.: 167–171°C (AcOEt)

55 DC: DCM/MeOH 95 : 5 R_f 0.63.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO): 2.11 (s, 3H); 3.05–3.11 (m, 1H); 3.27–3.36 (m, 1H); 3.71 (s, 3H); 4.95 (dd, $J_1 = 4.1$, $J_2 = 13.1$); 6.68 (d, $J = 16.1$, 1H); 7.00–7.83 (m, 12H); 10.37 (s 1H); 10.48 (s, 1H).

EA: berechnet: für $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \times 1/8 \text{ H}_2\text{O}$ (521.83): C 62.14; H 4.87; N 8.01;
gefunden: C 62.28; H 5.10; N 7.72

60

Beispiel 14

(2S)-1-[(2S)-1-(1Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

65 DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.35.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, (D_6) DMSO): 2.05 (s, 3H); 3.10 (s, 3H); 3.0–3.7 (m, 8H); 4.8–5.2 (m, 2H); 6.93–7.41 (m, 7H); 7.7–8.4 (m, 9H).

DE 197 42 263 A 1

Beispiel 15

(2S)-1-[(2S)-1-(2-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Schmp.: 224–227°C (Zers.) (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.35.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.0 (s, 3H); 3.06 (s, 3H); 3.1–3.8 (m, 8H); 4.75–5.5 (m, 2H); 6.93–7.41 (m, 7H); 7.7–8.4 (m, 9H).

Beispiel 16

(2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N³-(N-propylimidazol)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.26.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 1.95 (m, 2H); 2.3 (s, 3H); 3.1 (m, 2H); 4.05 (m, 2H); 4.64 (m, 1H); 5.1 (m, 1H); 6.9–7.85 (m, 15H); 8.2 (m, 1H).

Beispiel 17

(2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N²-(N-ethylmorpholin)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.24.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 1.5–1.7 (m, 4H); 1.9 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 2.75 (m, 2H); 3.65 (m, 2H); 4.72–5.35 (m, 2H); 6.91–7.71 (m, 12H); 8.4 (m, 1H).

Beispiel 18

(2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N²-(ethyl-2-pyridin)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.19.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.2 (s, 3H); 2.6 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 4.72–5.35 (m, 2H); 6.85–7.9 (m, 12H); 8.4 (m, 1H).

Beispiel 19

(2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-(-4-pyridin)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.24.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.4 (s, 3H); 3.25 (m, 2H); 4.72–5.35 (m, 2H); 6.85–8.1 (m, 16H); 8.4 (m, 1H).

Beispiel 20

(2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester

Schmp.: 172–176°C (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95 : 5; R_f 0.44.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.22 (s, 3H); 3.0–3.22 (m, 2H); 3.83 (s, 3H); 4.63 (dd, J₁ = 15.2, J₂ = 5.3, 1H); 6.88–7.31 (m, 4H); 7.52–7.70 (dd, J₁ = 8.9, J₂ = 8.9, 4H); 7.93 (s, 1H).

EA: berechnet: für C₁₈H₁₈N₂O₅S × 1/4 H₂O (374.42) C 57.74; H 4.84; N 7.48;

gefunden: C 56.82; H 4.99; N 7.15.

Beispiel 21

(2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäure

Schmp.: 198–202°C.

DC: DCM/MeOH 95 : 5, 1% HoAc; R_f 0.20.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.08 (s, 3H); 2.97–3.34 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.86–4.92 (dd, J = 15.5, 5.4, 1H); 6.95–7.36 (m, 4H); 7.67–7.78 (dd, J = 9.0, 9.0, 4H); 10.33 (s, 1H); 12.97 (s, 1H).

Beispiel 22

(2RS)-1-[(2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl]carbonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester

Schmp.: 213–215°C (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.31.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 2.07 (s, 3H); 3.02–3.46 (m, 4H); 3.76 (s, 3H); 5.18–5.69 (m, 2H); 6.95–7.40 (m, 7H); 7.71 (s, 4H); 10.33 (s, 1H).

EA: berechnet: für $C_{27}H_{25}N_3O_6S \times 1 H_2O$ (537.59) C 60.32; H 5.09; N 7.82;
 gefunden: C 60.13; H 4.89; N 7.62.

Beispiel 23

5

(2RS)-1-((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)carbonyl]indolin-2-carbonsäure

Schmp.: 190–192°C.

DC: DCM/MeOH 95 : 5, R_f 0.23.

10 1H -NMR (270 MHz, DMSO): 2.07 (s, 3H); 3.03–3.70 (m, 4H); 5.05–5.70 (m, 2H); 6.96–7.53 (m, 7H); 7.72 (4H), 7.95–8.09 (m, 1H), 10.35 (s, 1H).

EA: berechnet: für $C_{26}H_{23}N_3O_6S \times 1/2 H_2O$ (514.56) C 60.69; H 4.70; N 8.17;

gefunden: C 60.64; H 4.81; N 8.03.

15 Die aufgeführten Beispiele 1–23 erwiesen sich überraschenderweise als stark bindende Immunophilin-Modulatoren, die als trägerfixierte Formel geeignet und in der Lage sind, pathogen wirkende Immunophiline aus Flüssigkeiten, insbesondere Körperflüssigkeiten, zu binden.

Zum Auffinden von stark bindenden Cyp B bzw. FKBP-Liganden der Formel I wurden die immobilisierten Liganden einem SDS-PAGE mit Zellhomogenat unterzogen. Trägerfixierte Liganden, die eine besondere Affinität gegenüber den
 20 Immunophilinen aufweisen, binden diese spezifisch mit einer hohen Affinität.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel (I) zeichnen sich durch Immunophilin-Bindung aus und hemmen deren Peptidyl-Prolyl-cis-trans-Isomerase (PPlase)-Aktivität. Für das Eingangsscreening (1 μ mol/l Substanz) wird die Inhibition des humanen Cyclophilin B im PPlase-Test bestimmt. Diese PPlase-Aktivität wird nach einem weltweit üblichen Enzym-Test geprüft: G. Fischer, H. Bang, C. Mech, Biomed. Biochim. Acta, 43, 1101–1111; G. Fischer, H.
 25 Bang, A. Schellenberger, Biochim. Biophys. Acta, 791, 87–97, 1984; D. H. Rich et al., J. Med. Chem. 38, 4164–4170, 1995).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden zusammen mit 10 nmol Cyp B für 15 min. bei 4°C präinkubiert. Die Enzymreaktion wird nach Zugabe von Chymotrypsin und HEPES-Puffer mit dem Testpeptid Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-Nan gestartet. Anschließend wird die Extinktionsänderung bei 390 nm verfolgt und ausgewertet.
 30 Die photometrisch ermittelte Extinktionsänderung resultiert aus zwei Teilreaktionen: a) die schnelle chymotryptische Spaltung des trans-Peptides; b) die nicht-enzymatische cis-trans-Isomerisierung, die durch Cyclophiline katalysiert ist. Die entsprechende PPlase-Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel sind in Tabelle 1 dargestellt.

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 1

Verbindung [10 µmol]	Inhibition [%]	
Beispiel 1: (2S)-1-(((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40	5
Beispiel 2: (2R)-1-(((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40	10
Beispiel 3 (2S)-1-(((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40	
Beispiel 4 (2R)-1-(((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	60	15
Beispiel 5 (2R,S)-1-(((2R,S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	20-40	
Beispiel 6 (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40	20
Beispiel 7 (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40	
Beispiel 8 (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-pipecolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40-60	25
Beispiel 9 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40-60	
Beispiel 10 (2S)-1-[(8-ChinolinyI-sulfonyl)]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-carbamid	20-40	30
Beispiel 11 1-(((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-Leucin	40	
Beispiel 12 (S)-N _α -((2S)-1-(4-(Acetylamino)phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)carbonyl-N _ε -(benzyloxycarbonyl)-lysine methylester	60	35
Beispiel 13 (E)-(((2S)-1-(4-(Acetylamino)phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl)-4-(aminophenyl)acrylsäuremethylester	0-20	40
Beispiel 14 (2S)-1-(((2S)-1-(1-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	20	
Beispiel 15 (2S)-1-(((2S)-1-(2-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	20	45
Beispiel 16 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N ³ -(N-propylimidazol)-indolin-2-carbamid	20-40	
Beispiel 17 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N ² -(N-ethylmorpholin)-indolin-2-carbamid	40	50
Beispiel 18 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N ² -(ethyl-2-pyridin)-indolin-2-carbamid	40	
Beispiel 19 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-4-pyridin)-indolin-2-carbamid	40	55
Beispiel 20 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester	0-20	
Beispiel 21 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäure	0-20	60
Beispiel 22 (2RS)-1-(((2RS)-1-(4-(Acetylamino)phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)carbonyl)indolin-2-carbonsäuremethylester	30	
Beispiel 23 (2RS)-1-(((2RS)-1-(4-(Acetylamino)phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)carbonyl)indolin-2-carbonsäure	0-20	65

Für die bekannten immunsuppressiven Effekte von CsA scheint die Bildung des Übermoleküles aus CsA-Cyp B-Cal-
cineurin (Ca^{2+} -abhängige Phosphatase) verantwortlich zu sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen
Formel I wurden für die Untersuchung auf die Wechselwirkung mit diesem Übermolekül aus CsA-Cyp B beziehungs-
weise CsA-Cyp B-Calcalcineurin mit Zellhomogenate einer humanen T-Zelllinie mit ^3H -CsA (100 nmol) inkubiert. Nach
5 der Gelfiltration an Superose 12 wurde die Radioaktivität der eluierten Fraktionen gemessen und mit der unbehandelten
Kontrolle verglichen. Die entsprechende Verdrängung von ^3H -CsA durch die erfindungsgemäßen Verbindungen der all-
gemeinen Formel I aus dem Übermolekül Cyp B-CsA und Cyp-CsA-Calcalcineurin ist in Tabelle 2 dargestellt.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 2

Verbindung [10 µmol]	Verdrängung aus Cyp-CsA in [%]	Verdrängung aus Cyp-CsA- CaN in [%]
Beispiel 1: (2S)-1-(((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	30	-85
Beispiel 2: (2R)-1-(((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid		-80
Beispiel 3 (2S)-1-(((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid		-75
Beispiel 4 (2R)-1-(((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid		-68
Beispiel 5 (2R,S)-1-(((2R,S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	10	-73
Beispiel 6 (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	50	-59
Beispiel 7 (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	45	-65
Beispiel 8 (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-pipecolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	42	-81
Beispiel 9 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	39	-64
Beispiel 10 (2S)-1-[(8-ChinolinyI-sulfonyl)]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-carbamid	15	-54
Beispiel 11 1-[(2S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-Leucin	8	12
Beispiel 12 (S)-N _ε -[(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl]carbonyl-N _ε -(benzyloxycarbonyl)-lysinmethylester	27	14
Beispiel 13 (E)([(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)-carbonyl]-4-(aminophenyl)acrylsäuremethylester		19
Beispiel 14 (2S)-1-(((2S)-1-(1-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid		-51

Verbindung [10 µmol]	Verdrängung aus Cyp-CsA in [%]	Verdrängung aus Cyp-CsA- CaN in [%]
Beispiel 15 (2S)-1-(((2S)-1-(2-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)- carbonyl)-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid		-48
Beispiel 16 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2- yl)-carbonyl)-N ³ -(N-propylimidazol)-indolin-2-carb- amid	41	-46
Beispiel 17 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2- yl)-carbonyl)-N ² -(N-ethylmorpholin)-indolin-2- carbamid	39	-52
Beispiel 18 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2- yl)-carbonyl)-N ² -(ethyl-2-pyridin)-indolin-2-carbamid	34	-53
Beispiel 19 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2- yl)-carbonyl)-(-4-pyridin)-indolin-2-carbamid	42	-49
Beispiel 20 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2- carbonsäuremethylester	4	18
Beispiel 21 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2- carbonsäure	3	5
Beispiel 22 (2RS)-1-(((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]- indolin-2-yl)carbonyl)indolin-2-carbonsäuremethy- l-ester	2	8
Beispiel 23 (2RS)-1-(((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]- indolin-2-yl)carbonyl)indolin-2-carbonsäure	4	12

Der Il-2-Proliferationstest beruht auf dem Einbau von ³H-Thymidin in mit OKT-3 (humane anti-CD-3-Antikörper) sti-
mulierte T-Zellen und wird folgendermaßen durchgeführt:

100 000 T-Zellen werden in 150 µl Kulturmedium pro Well in Mikrotiterplatten ausgesät, durch Zugabe von OKT-3
(1 µg/ml) stimuliert und für 45 h mit jeweils einer der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I inku-
biert. Nach dieser Inkubationszeit werden in jedes Well 10 µl der ³H-Thymidin-Lösung (0.5. µCi) pipettiert. Danach wird
6 h bei 37°C in einer 5%-igen CO₂-Atmosphäre inkubiert. Nach dem Ernten der Zellen wird die Radioaktivität im β-
Counter quantifiziert. Die entsprechende CD3-induzierte Proliferationshemmung der erfindungsgemäßen Verbindungen
der allgemeinen Formel I sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

Verbindung [10 µmol]	CD3-induzierte Proliferations- Hemmung in [%]	
Beispiel 1: (2S)-1-(((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)- carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	83	5
Beispiel 2: (2R)-1-(((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)- carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	85	10
Beispiel 3 (2S)-1-(((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)- carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	84	15
Beispiel 4 (2R)-1-(((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)- carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	85	
Beispiel 5 (2R,S)-1-(((2R,S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2- yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	85	20
Beispiel 6 (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]- N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	84	
Beispiel 7 (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2- Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	79	25
Beispiel 8 (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-pipecolyl)-carbonyl]-N- (2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	71	30
Beispiel 9 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2- Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	75	
Beispiel 10 (2S)-1-[(8-ChinolinyI-sulfonyl)]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin- carbamid	59	35
Beispiel 11 1-[(2S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)- carbonyl]-N-Leucin	61	40
Beispiel 12 (S)-N _α -[(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2- yl]carbonyl]-N _ε -(benzyloxycarbonyl)-lysine methylester	79	
Beispiel 13 (E) (((2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)- carbonyl)-4-(aminophenyl)acrylsäure methylester	46	45
Beispiel 14 (2S)-1-(((2S)-1-(1-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)- carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	48	
Beispiel 15 (2S)-1-(((2S)-1-(2-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)- carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	56	50
Beispiel 16 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)- carbonyl]-N ³ -(N-propylimidazol)-indolin-2-carbamid	54	55
Beispiel 17 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)- carbonyl]-N ² -(N-ethylmorpholin)-indolin-2-carbamid	57	
Beispiel 18 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)- carbonyl]-N ² -(ethyl-2-pyridin)-indolin-2-carbamid	59	60
Beispiel 19 (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)- carbonyl]-(-4-pyridin)-indolin-2-carbamid	64	65

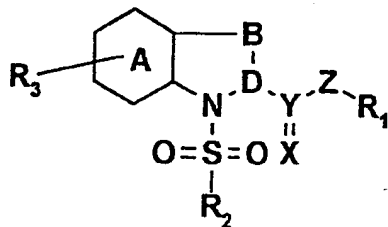
Verbindung [10 µmol]	CD3-induzierte Proliferations-Hemmung in [%]
Beispiel 20 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester	15
Beispiel 21 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäure	12
Beispiel 22 (2RS)-1-(((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)carbonyl)indolin-2-carbonsäuremethylester	43
Beispiel 23 (2RS)-1-(((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)carbonyl)indolin-2-carbonsäure	46

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen wie CsA, FK 506 beziehungsweise Rapamycin im Tierexperiment die Blockade von Cytokinen wie TNF- α , GM-CSF, IL-2, IL-4 und IL-5, die im Krankheitsfälle die allergisch induzierten Entzündungen hervorrufen.

Zur Bestimmung der Zellteilungshemmung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden 50 000 humane Tumorzellen in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I 48 h lang kultiviert, mit 10 µl gelbem Tetrazolium-Salz-Lösung (MTT) versehen und weitere 4 h bei 37°C in einer CO₂-Atmosphäre inkubiert. Die resultierende violette Färbung wurde photometrisch bei 570 nm analysiert. Nach Zugabe von je 100 µl SDS-Lösung wurde nach über Nacht-Inkubation die Färbung photometrisch quantifiziert. Eine allgemeine Zelltoxizität der erfindungsgemäß Verbindungen der allgemeinen Formel konnte nicht festgestellt werden.

Patentansprüche

1. Neue spezifische Immunophilin-Liganden der Formel I



I

worin die Reste R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y, Z, A, B, und D folgende Bedeutung haben:

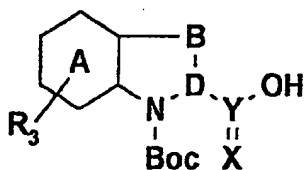
R₁ Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyridin, Isochinolin, Chinolin, Pyrimidin, Oxazol, Oxadiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrol, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann, wobei dieser Phenylring kann selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Trifluor-methylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen Amino-gruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl Acetyl substituiert sind, substituiert sein kann,

R₁ kann außerdem der Aminrest von folgenden Aminosäuremethylestern sein: Histidin, Leucin, Valin, Serin(Bzl), Threonin, Pipecolinsäure, 4-Piperidincarbonsäure, 3-Piperidincarbonsäure, ϵ -NH₂-Lysin, ϵ -Z-NH-Lysin, ϵ -(2Cl-Z)-NH-Lysin, 2-Pyridylalanin, Phenylalanin, Tryptophan, Glutaminsäure, Arginin(Tos), Asparagin, Citrullin, Homocitrullin, Ornithin, Thiazolcarbonsäure, Prolin, 2-Indolin-carbonsäure, Octahydrindolincarbonsäure, Tetrahydroisochinolincarbonsäure, 5-Aminovaleriansäure, 8-Aminooctansäure;

R₂ = Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyridin, Isochinolin, Chinolin, Pyrimidin, Oxazol, Oxadiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrol, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann, wobei dieser Phenylring selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, oder durch mono- bi- oder tricyclisches Aryl- oder Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O bzw. durch Carboxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, Car-

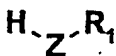
- boxycyclopentan, Carboxycyclohexan, Benzoyl, das durch Halogen, Methoxygruppen, Aminogruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen ein oder mehrfach substituiert sein kann, substituiert sein kann,
- R₂ = Amino-(C₁-C₁₂)-Alkyl oder Amino-(C₂-C₆)-Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyridin, Isochinolin, Chinolin, Pyrimidin, Oxazol, Oxadiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrol, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann, wobei dieser Phenylring selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyl- 5
oxygruppen, Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, oder durch mono- bi- oder tricyclisches Amino-Aryl- oder Amino-Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O bzw. durch Carboxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, Carboxycyclopentan, Carboxycyclohexan, Benzoyl, das durch Halogen, Methoxy- 10
gruppen, Aminogruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen ein oder mehrfach substituiert sein kann, substituiert 15
sein kann;
- R₃ = H, F, OR₄, Br, NHR₄;
- R₄ = Wasserstoff, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder Carboxy-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann und durch ein mono- bi- oder tricyclisches Carbonyl-Aryl oder Carbonyl-Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wobei Aryl bzw. Heteroaryl selbst ein- oder mehrfach substituiert 20
sein kann durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyl- 25
oxygruppen, Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, substituiert sein kann;
- A = ohne Ring, aromatisch, nicht aromatisch, aromatisch heterocyclisch mit 1-2 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, nicht aromatisch heterocyclisch mit 1-2 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O;
- B = CH₂;
- D = CH;
- B-D = CH=C;
- X = O, S, H₂;
- Y = S, C, Einfachbindung;
- Z = S, O, NR₅;
- R₅ = Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann wobei dieser Phenylring selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)- 35
Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyl- 40
oxygruppen, Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, substituiert sein kann.
2. (2S)-1-(((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid.
 3. (2R)-1-(((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid.
 4. (2S)-1-(((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid.
 5. (2R)-1-(((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid.
 6. (2R, S)-1-(((2R, S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid.
 7. (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid.
 8. (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-propyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid.
 9. (2S)-1-(((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-piperidyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid.
 10. (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-propyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid.
 11. (2S)-1-(((8-Chinolinsulfonyl)-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid.
 12. 1-(((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-Leucin.
 13. (S)-N_α-{((2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl)carbonyl}-N_ε-(benzyloxycarbonyl)-lysinmethylester.
 14. (E)-(((2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl)-carbonyl)-4-(aminophenyl)acrylsäuremethylester.
 15. (2S)-1-(((2S)-1-(1-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid.
 16. (2S)-1-(((2S)-1-(2-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid.
 17. (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N³-(N-propylimidazol)-indolin-2-carbamid.
 18. (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N²-(N-ethylmorpholin)-indolin-2-carbamid.
 19. (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N²-(ethyl-2-pyridin)-indolin-2-carbamid.
 20. (2S)-1-(((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(4-pyridin)-indolin-2-carbamid.
 21. (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester.

22. (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäure.
 23. (2RS)-1-((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)carbonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester
 24. (2RS)-1-((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)carbonyl]indolin-2-carbonsäure.
 25. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Herstellung eines fertigen Arzneimittels.
 26. Verwendungen der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 24 zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiasthmatischer, antipsoriatisher und immunsuppressiver Wirkung zur Behandlung von immunologisch, autoimmunem sowie neurodegenerativen Erkrankungen, sowie mit Entzündung einhergehenden Krankheiten, wie Asthma, Rhinitis, Psoriasis, Rheuma, Verhinderung von Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen und Collitis Ulcerosa oder in Kombination mit therapeutisch bekannten Antiasthmatica, Antirheumatika bzw. Immunsuppressiva.
 27. Trägerfixierte Formen, enthaltend Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Anwendung, pathogen wirkende Immunophile aus Flüssigkeiten, insbesondere Körperflüssigkeiten, zu binden.
 28. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 neben üblichen Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen.
 29. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form bringt.
 30. Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 29 in Form von Tabletten oder Dragees, Kapseln, Lösungen beziehungsweise Ampullen, Suppositorien, Pflastern oder in Inhalatoren einsetzbaren Flüssig- oder Pulverzubereitungen.
 31. Verfahren zur Herstellung von neuen spezifischen Immunophilin-Liganden der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R_1 , R_2 , R_3 , X, Y, Z, A, B und D die im Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäurederivat der Formel II, worin R_3 , A, B, D, X und Y die genannte Bedeutung haben,



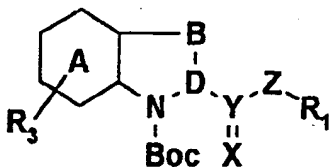
II

mit einem Amin, Alkanol, Halogenverbindung oder Tosylat III, worin R_1 und Z die genannte Bedeutung haben,



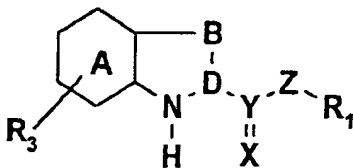
III

zu einem Amid, Ester oder Ether IV, worin R_1 , R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben,



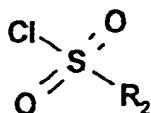
IV

umsetzt, das Derivat IV mit einer Säure zu einer Verbindung V umsetzt, worin R_1 , R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben,



V

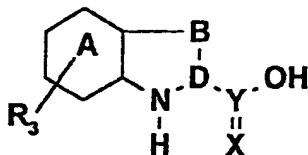
anschließend diese Verbindung V mit einem Sulfonsäurechlorid VI, worin R_2 die genannte Bedeutung hat



VI

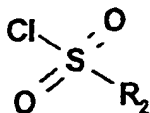
zu der Zielverbindung I umsetzt.

32. Verfahren zur Herstellung von neuen spezifischen Immunophilin-Liganden der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R_1 , R_2 , R_3 , X, Y, Z, A, B und D die im Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäurederivat der Formel II, worin R_3 , A, B, D, X und Y die genannte Bedeutung haben,



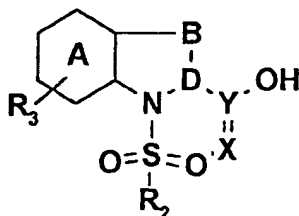
VII

mit einem Sulfonsäurechlorid VI, worin R_2 die genannte Bedeutung hat,



VI

zu einem Sulfonamid der Formel VIII, worin R_2 , R_3 , A, B, D, X und Y die genannte Bedeutung haben, umsetzt,



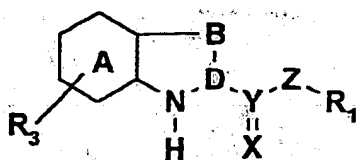
VIII

und in einer weiterführenden Reaktion mit einer Verbindung III, worin R_1 und Z die genannte Bedeutung haben, oder



III

mit einer Verbindung V, worin R_1 , R_3 , X, Y, Z, A, B und D die genannte Bedeutung haben,



V

zu der Zielverbindung I umsetzt.